

ALTERACIONES METABOLICAS DEL HIERRO. LA HEMOCROMATOSIS

Prof. Dr. SALOMÓN ZABLUDOVICH y Dr. HÉCTOR JORGE ZABLUDOVICH

La hemocromatosis es una enfermedad cuya principal característica es un aumento de la cantidad de hierro circulante.

Este trastorno metabólico se asocia a una alteración de la distribución del mismo y se puede acompañar de diabetes, impotencia sexual, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, hiperpigmentación de la piel, etc.

La hemocromatosis recibe otras denominaciones como la de hemosiderosis visceral, siderocromatosis, diabetes bronceada, cirrosis pigmentaria o hemofucsinosis correspondiendo a Trousseau en 1865 su primera descripción.

En sucesivos trabajos Dutornier en 1885, Pierre Marie en 1895, Von Recklinghausen en 1899, Althausen y Kerr en 1927, Labbé en 1931, Bezançon en 1932, Sheldon en 1935 y en 1961 actualizan esta afección describiendo y ampliando las características clínicas que le son patognomónicas.

No siendo una afección muy frecuente se observa en la actualidad con

mayor intensidad que antes, debido a la punción biopsia hepática, que permite un diagnóstico certero. Es más común en pacientes por encima de los 45 años y del sexo masculino, siendo muy raras las formas juveniles; aunque estudios genéticos demuestran que la afección se observa en el 25 % de los descendientes heterocigotas para un gen mutante y es común encontrar un aumento del hierro circulante en parientes de personas afectadas, aún sin padecer la enfermedad.

Es posible que alteraciones genéticas de aparición tardía sean la causa de esta enfermedad; ya que la hemocromatosis primitiva es de etiología desconocida. Se supone que se debería a una alteración metabólica del hierro, existiendo numerosas teorías para explicar este trastorno; pero sin conocerse a ciencia cierta cuál es la verdadera etiología de la misma, aunque se conoce que existe un aumento de la absorción del hierro en el intestino, con abundante depósito del mismo en los tejidos y disminución de la eliminación.

En la hemocromatosis secundaria, se observa previamente un estado de cirrosis hepática, siendo el depósito de hierro en el hígado posterior a la afección.

Algunos autores sugieren el nombre de Ferritina o Siderina para la sustancia depositada, pues manifiestan que el hierro exógeno circulante nada tiene que ver con el que se produce luego de la destrucción de la hemoglobina, con la consiguiente liberación del hem.

El hierro exógeno que debe ser aportado por los alimentos para cubrir las necesidades diarias es de 5 mg., siendo la cantidad total del mismo en un individuo de 70 kg de peso de alrededor de 5 gr., conteniendo la mayor parte del mismo la hemoglobina.

La espinaca, la lenteja, los guisantes y el hígado, son los alimentos que contienen hierro en mayor cantidad, 7 mg por 100 grs; en forma de fosfato de hierro o hidróxido férrico.

Luego de la absorción intestinal que se realiza principalmente en el duodeno, pasa a la sangre y oxídase al estado férrico para luego combinarse por último, con una globulina llamada transferrina o siderofilina.

Cuando existe una disminución de las proteínas o cuando aumenta la cantidad de hierro circulante, la capacidad de saturación de estas proteínas fijadoras de hierro es mayor.

El hierro se excreta por las células mucosas descamadas del intestino, a través de la bilis, por las células epiteliales de la dermis exfoliadas, por el sudor y la orina en menor cantidad.

Para conocer la capacidad de absorción intestinal, se realiza la prueba de sobrecarga del hierro con gluconato o sulfato ferroso en dosis de 200 mg. y observando la sideremia durante 6 a 10

horas. Los valores normales en ayunas son de 100 gamas por ciento de suero. En la hemocromatosis la absorción es menor, debido al aumento que estos pacientes tienen en sangre, en cambio en las anemias hipocrómicas es muy superior, debido a la avidez que existe por el hierro.

Para permitirnos hacer una clasificación de la enfermedad debemos diferenciar las hemocromatosis primitivas de otras afecciones en las que también se encuentran depósitos o aumento de la cantidad de hierro.

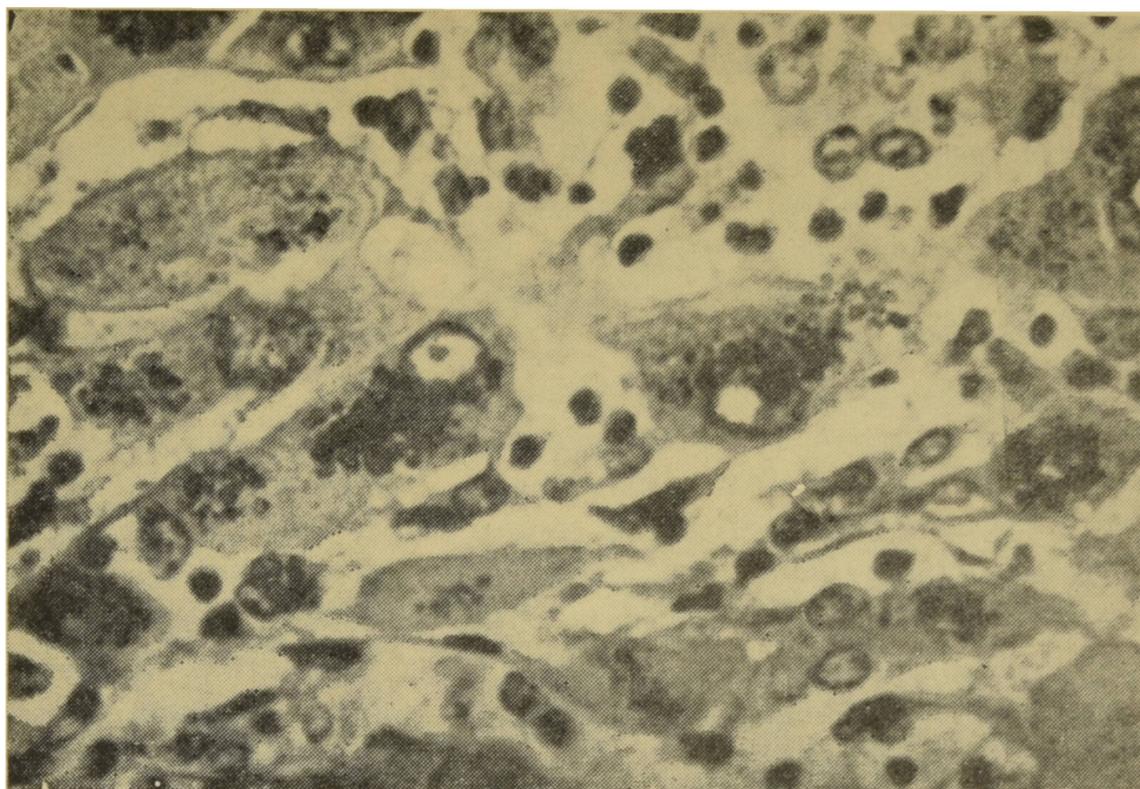
Stanffer y colaboradores las clasifican en:

- a) Hemocromatosis primitiva idiopática.
- b) Hemocromatosis secundaria, casi siempre asociadas a anemias graves y crónicas.
- c) Hemocromatosis exógena, asociada a grandes transfusiones de sangre.
- d) Hemosiderosis, que se acompaña de gran aumento cuantitativo en los depósitos de hierro, sin modificaciones histológicas.

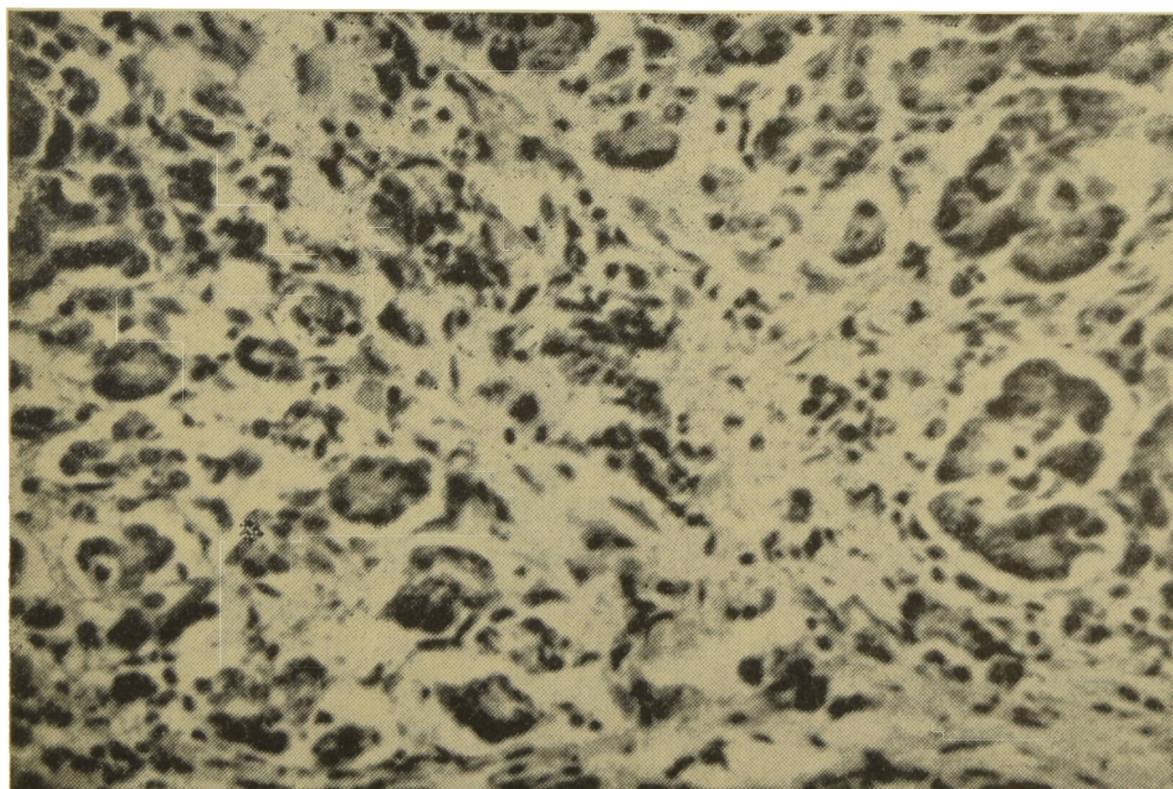
La fisiopatología de la afección es sumamente compleja, no conociéndose todavía una teoría definitiva y comprobada.

Algunos autores mencionan el hecho de haber observado simplemente un mayor depósito de hierro en la cirrosis portal, otros dudan de que la hemocromatosis sea una consecuencia de alteraciones genéticas y un tercer grupo manifiesta que pudiera deberse a un déficit de piridoxina y de la enzima anti-monooxidasa.

En algunos pueblos con utensillos de hierro o gran cantidad del mismo en el agua, los habitantes presentan un aumento de los depósitos de hierro, ya que siendo normal la ingestión de 10



Fotografía 1



Fotografía 2

mg. diarios, éstos llegan a incorporar hasta 100 mg.

Grosby afirma que la hemocromatosis se produce por un trastorno genético que impide la formación de ferritina en las células del epitelio intestinal, siendo esta misma sustancia la encargada de

impedir la reabsorción del hierro en el intestino. Como se comprende entonces al desaparecer la ferritina la reabsorción sería mucho mayor.

El examen anatomopatológico de los órganos afectados, es bastante característico de esta afección.

En el hígado se observa una cirrosis con depósito de hemosiderina en la célula hepática, estroma y epitelio de los conductos biliares; la presencia de nódulos en regeneración se observa sólo en la hemocromatosis idiopática con lo que puede diferenciarse de la hemosiderosis (fotografía n° 1).

El bazo presenta depósitos de hemosiderina. El páncreas tiene abundantes acúmulos de hemosiderina en los acinosductus, islotes de Langerhans y tejido conjuntivo, con aumento del mismo y degeneración grasa. (Fotografía n° 2).

En los riñones la hemosiderina se encuentra en el epitelio de los túbulos contorneados y en el asa de Henle.

Se aprecia en todo el tubo digestivo un depósito pigmentario de la mucosa del mismo, como así también en todas las glándulas endócrinas.

El corazón presenta una fibrosis miocárdica difusa con depósitos de pigmento, lo que ocurre también en el sistema de conducción.

La médula ósea y el sistema nervioso no presentan grandes cantidades de hierro.

El conocimiento de la histopatología y de la fisiopatología asociada a las características clínicas, permite llegar al diagnóstico certero de la afección. La misma es de desarrollo insidioso con un largo período de evolución; puede comenzar con los signos típicos de la cirrosis, de la diabetes o por una impotencia sexual o una pigmentación de la piel que induce al paciente a la consulta.

La pigmentación de la piel es mayor en la cara, antebrazos, manos, genitales y pliegues cutáneos.

Es frecuente la hepatomegalia dura, regular e indolora que se acompaña de dispepsia. Puede existir esplenomegalia. La ictericia y la ascitis son tardías,

lo mismo que la diabetes en el 50 % de los enfermos; aunque cuando se presenta en la iniciación de la afección, adquiere real gravedad ya que se produce en muchos pacientes una resistencia a la insulina. Creemos oportuno mencionar la poco frecuente asociación de este tipo de diabetes con vásculo y glomérulopatías.

Son frecuentes los signos de hipotensión arterial e insuficiencia cardíaca con alteraciones electrocardiográficas consistente en bloqueos de rama, extrasístoles, bloqueos aurículo-ventriculares, taquicardias paroxísticas supraventriculares e isquemias asociadas a complejos de bajo voltaje y signos radiológicos de cardiomegalia global.

Es común la impotencia sexual con alteraciones de los caracteres sexuales masculinos con disminución del tamaño testicular, del vello pubiano y axilar.

Esta constelación de signos y síntomas hace en ocasiones difícil un diagnóstico diferencial, pero vale la pena mencionar algunas afecciones con las cuales debemos realizarlo siendo éstas, la diabetes mellitus, la cirrosis alcohólica, la enfermedad de Addison, el argirismo, la cirrosis biliar hipertrófica, la enfermedad de Banti y por supuesto con las hemocromatosis secundarias y las hemosiderosis con depósito anormal de hierro pero sin reacción fibrosa tisular secundaria.

La evolución de la enfermedad es larga el pronóstico es relativamente malo; generalmente fallecen por coma diabético, insuficiencia hepática, cardíaca o hemorragia por várices esofágicas; es decir aquéllas que constituyen las complicaciones de la afección.

El tratamiento de las complicaciones es sintomático: la diabetes debe tratarse con la dieta e insulina en grandes dosis, la cirrosis con vitaminas y hepa-

toprotectores, la impotencia que no siempre mejora, con testosterona y la insuficiencia cardíaca con diuréticos, digitálicos, dieta hiposódica y reposo. Conjuntamente con el tratamiento sintomático puede realizarse el de fondo que consiste en impedir la ingestión de alimentos que contengan gran cantidad de hierro; alterar la absorción de éste descendiendo el pH del líquido duodenal con gel de hidróxido de aluminio; realizar sangrías repetidas para favorecer la pérdida de hierro; o con sustancias quelantes que al combinarse con el hierro favorecen la fácil eliminación de éste por orina.

El agente quelante más empleado en la actualidad es la desferrioxamina B que tiene gran afinidad con el hierro trivalente, administrándose por vía oral y parenteral. Otra sustancia quelante que puede emplearse es la sal disódica del ácido etilen-diamino tetracético (E. D.T.A.).

Es útil recordar los métodos auxiliares con que contamos para llegar a un diagnóstico de certeza de la hemocromatosis.

La radiología por intermedio de la esplenoportografía simple o seriada puede documentar una hipertensión portal, así como también el estado de la circulación colateral y de las venas porta y esplénica.

En los exámenes de laboratorio se puede observar hiperglucemia con glucosuria, hipoproteinemia con descenso de la albúmina y ascenso de la gama globulina; que casi siempre se acompañan de pruebas hepáticas positivas, como la de la bromosuftaleína.

El hierro sérico que está aumentado, también se halla elevado en la orina, en-

contrándose gránulos de hemosiderina intracelular en el sedimento.

Las punciones biopsias confirman casi con certeza el diagnóstico clínico presuntivo.

La biopsia de piel permite encontrar depósitos de melamina en las capas profundas de la epidermis, con hemosiderina en las glándulas sudoríparas y hemofucsina en el músculo liso de los vasos.

En la biopsia gástrica se observa depósito de hemosiderina en las glándulas secretantes.

En la punción hepática a ciegas o dirigida por laparoscopia se puede realizar el diagnóstico visual y luego comprobar histológicamente la cirrosis con esclerosis y depósito de hemosiderina.

En la punción de la médula ósea se observa un gran aumento de la hemosiderina en las células reticulares.

Otro método de diagnóstico complementario a utilizarse, es el centelleograma hepático con biligrafina I^{131} , rojo de bengala I^{131} u oro radioactivo coloidal (Au^{198}), aunque este método no da resultados específicos para la hemocromatosis.

En resumen podemos decir que el diagnóstico final de hemocromatosis lo haremos en base a los antecedentes clínicos del paciente, las biopsias necesarias, un aumento del hierro sérico por encima de 100 gammas por ciento, aumento de la absorción del hierro radioactivo, pruebas hepáticas positivas, hiperglucemia y descenso del hierro plasmático después de la inyección endovenosa del mismo, ya que se acompaña de mayor facilidad para ligarse a la transferrina.